Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. W. Dick

Zur Beeinflussung der Reaktion Thrombin—Fibrinogen durch Antibiotika

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen

vorgelegt von
ARNO ROSS
aus Hamburg

1960

7125

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. W. Dick

Zur Beeinflussung der Reaktion Thrombin—Fibrinogen durch Antibiotika

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen

vorgelegt von
ARNO ROSS
aus Hamburg

7 5421 162

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Professor Dr. E. Tonutti

1. Berichterstatter: Doz. Dr. P. Matis

2. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Dick

MEINEN ELTERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549610_0006

I. Einleitung und Literaturübersicht

Frada (22) hat erstmals im Laufe einer Penicillinbehandlung auftretende Thrombenbildung mit diesem Antibiotikum in Zusammenhang gebracht und damit den Anstoß für zahlreiche Untersuchungen gegeben, die sich mit dem Einfluß der Antibiotika auf die Blutgerinnung befaßten. Ochsner machte dann 1949 (55) die steigende Anwendung von Antibiotika für die von ihm beobachtete hohe Thromboemboliefrequenz mitverantwortlich.

Die Durchsicht der Literatur gibt, wie die nachstehend angeführten Untersuchungen zeigen, ein eher verwirrendes Bild:

So liegen Veröffentlichungen über eine *gerinnungsfördernde* (49, 36, 10, 63, 66, 50, 62, 30, 73, 32) und *gerinnungshemmende* Wirkung des Penicillins (26, 21, 46, 63*, 50*, 15, 48*, 30*, 67, 35, 4, 5, 6, 11), eine *gerinnungsfördernde* (37, 17*, 12, 63*, 67, 28, 66, 73, 48, 32) und *gerinnungshemmende* Wirkung des Streptomycins (56, 53, 17*, 25, 2, 3, 67*, 8, 69, 59, 48*) vor.

Bei den Breitband-Antibiotika wurde eine *gerinnungsfördernde* Wirkung für Aureomycin (38, 58, 47, 64, 52, 68, 29, 66, 65) und Terramycin (7, 8, 27, 32), eine *Hemmung der Blutgerinnung* für Aureomycin (23, 59, 60, 9, 2, 67, 7, 8), Terramycin (2, 11, 31, 70, 24) und Chlormycetin (2, 67, 7, 8) festgestellt.

Es liegen daneben Beobachtungen vor, denen zufolge Antibiotika *keinerlei Auswirkung auf die Blutgerinnung* haben sollen (z. B. 34, 16, 61, 18, 33, 19, 20, 13, 14, 57).

Angaben über Gefäßeffekte [z. B. (54, 40)] bzw. eine Terrainänderung für Antikoagulantia durch Antibiotika (44, 72) sind in diesem Zusammenhang von Interesse, bleiben hier aber außer Betracht.

Im Hinblick auf z. T. sicher methodisch erklärbare Widersprüche in den Ergebnissen zahlreicher Autoren haben Matis und Mitarb. nach den vergleichenden Beobachtungen u. a. von (11, 48, 7, 8) sowie (62) ausführliche Untersuchungen angestellt (43, 45).

Bei in-vitro-Versuchen unter Einhaltung eines konstanten pH-Bereiches und konstanter Fibrinogenkonzentration ließ sich in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen (41 und Literaturzitate mit *) ein *konzentrationsabhängiger* Effekt der Antibiotika auf die Blutgerinnung in vitro beobachten.

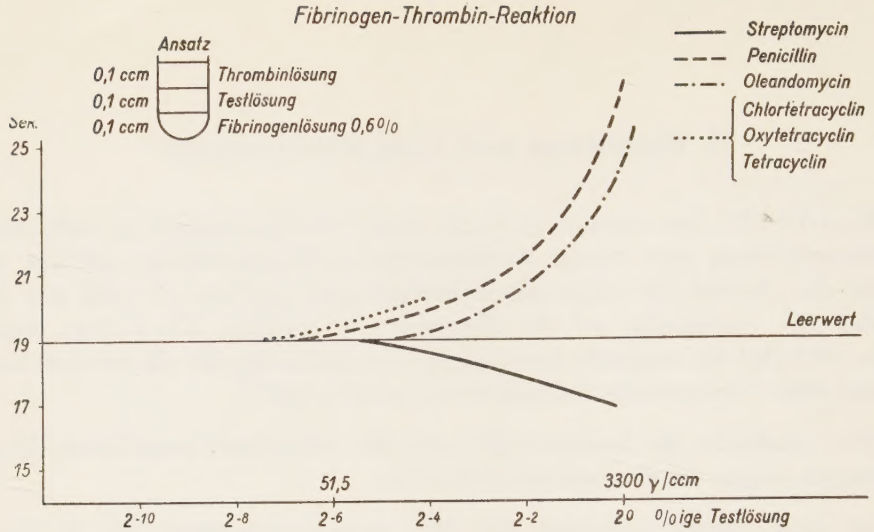


Abb. 1: Verlängerung der Thrombinzeit durch Antibiotika. Abweichendes Verhalten des Streptomycins (nach 43)

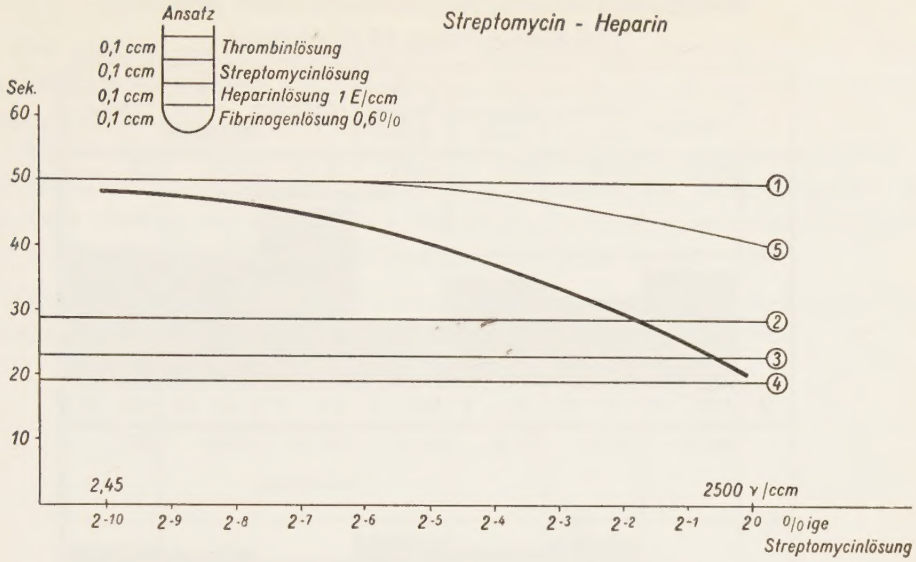
Anhaltspunkte für eine konzentrationsabhängige Aktivierung oder Hemmung von einzelnen Gerinnungsfaktoren (II, V, VII, VIII, IX, X) ergaben sich hierbei nicht, hingegen in Übereinstimmung mit (48) solche für eine *Hemmung der Fibrinogen-Thrombin-Reaktion* von bestimmten Antibiotikakonzentrationen an. Streptomycin bildete insofern eine Ausnahme, als mit zunehmender Konzentration eine *Verkürzung der Thrombinzeit* auftrat (Abb. 1), die auch im System Heparin—Fibrinogen—Thrombin nachweisbar war (Abb. 2). Wegen des letztgenannten Befundes und der Verkürzung der Rekalzifizierungs- und Heparinzeit des Plasmas durch niedrige Antibiotikakonzentration wurde die wiederholt diskutierte *Antiheparinwirkung* verschiedener Antibiotika (51, 68) untersucht:

Diese dem Protaminsulfat gleiche Wirkung im heparinhaltigen System, die auch als *protaminsulfatsparender Effekt* in Erscheinung trat, wies nur das Streptomycin auf. Eine *antimetachromatische* Wirkung hingegen ließ sich nicht nur für das Streptomycin (wie bereits früher bei 51), sondern auch im Prinzip für Aureomycin, Terramycin und Achromycin erbringen. Eine als Trübung in Erscheinung tretende *Komplexbildung* war mit Sicherheit nur im System Heparin—Streptomycin festzustellen. Der Thrombozytenfaktor 4 konnte von keinem der untersuchten Antibiotika bezüglich seiner Antiheparinwirkung ersetzt werden.

Tierexperimentell zeigte sich nach 3tägiger Verabreichung verschiedener Antibiotika in einer Konzentration von 50 mg/kg Körpergewicht (Kaninchen) eine Verkürzung der meisten Reaktionszeiten, insbesondere eine Verkürzung der Heparin- und Thrombinzeit (Abb. 3).

In einer zusammenfassenden Besprechung ihrer und unter Berücksichtigung aller bis dahin vorliegenden Ergebnisse kommen diese Autoren zu folgenden Schlüssen:

Die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Antibiotika kann *direkt* oder *über die antibiotische Wirkung* erfolgen. Beide Wirkungsmodi können sich gleich-



A b b. 2 : Steigende Streptomycinkonzentrationen verkürzen die Thrombinzeit im System Fibrinogen—Heparin—Thrombin. Der Leerwert des angegebenen Versuchsansatzes ist auf 19 sec eingestellt (4). Bei Zugabe einer Heparinlösung von 1 E/ccm beträgt die Reaktionszeit 50 sec (1), bei 0,5 E/ccm 28 sec (2), bei 0,25 E/ccm 23 sec (3). Bei Einstellung des *heparinfreien* Versuchsansatzes auf 50 sec durch entsprechende Verdünnung des Heparins beobachtet man eine Verkürzung der Reaktionszeit bei der gleichen Streptomycin-Endkonzentration wie vorher auf etwa 40 sec (5) (nach 43)

oder gegensinnig überlagern. Auffälligster Befund in vitro und für die Klinik möglicherweise wichtige Wirkung ist die *Verkürzung* der Reaktionszeiten *durch niedrige Antibiotikakonzentrationen.* Sie kann auf verschiedene Art zustande kommen, nämlich durch

1. *mittelbare* Beschleunigung der Reaktion Fibrinogen—Thrombin über Aktivierung von Gerinnungsfaktoren der Vorphase und I. Phase der Gerinnung;

2. *direkte* Beschleunigung der Reaktion Fibrinogen—Thrombin, entsprechend einem Eingreifen in die II. Phase der Gerinnung;

3. Inaktivierung gerinnungshemmender Faktoren, insbesondere des physiologischen Antikoagulans Heparin.

Die unter 1. genannte Möglichkeit kann vernachlässigt werden (1); die Antibiotika fördern, abgesehen von einer möglichen Antiheparinwirkung viel mehr die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin durch ein *direktes Eingreifen in die Reaktion Thrombin—Fibrinogen,* wobei zunächst offenblieb, ob dies infolge „Labilisierung" des Fibrinogens *oder* „Aktivierung" des Thrombins (39) geschieht.

Beeinflussung einzelner Reaktionszeiten durch Antibiotica (% Ausgangswert, 63 Kaninchen)

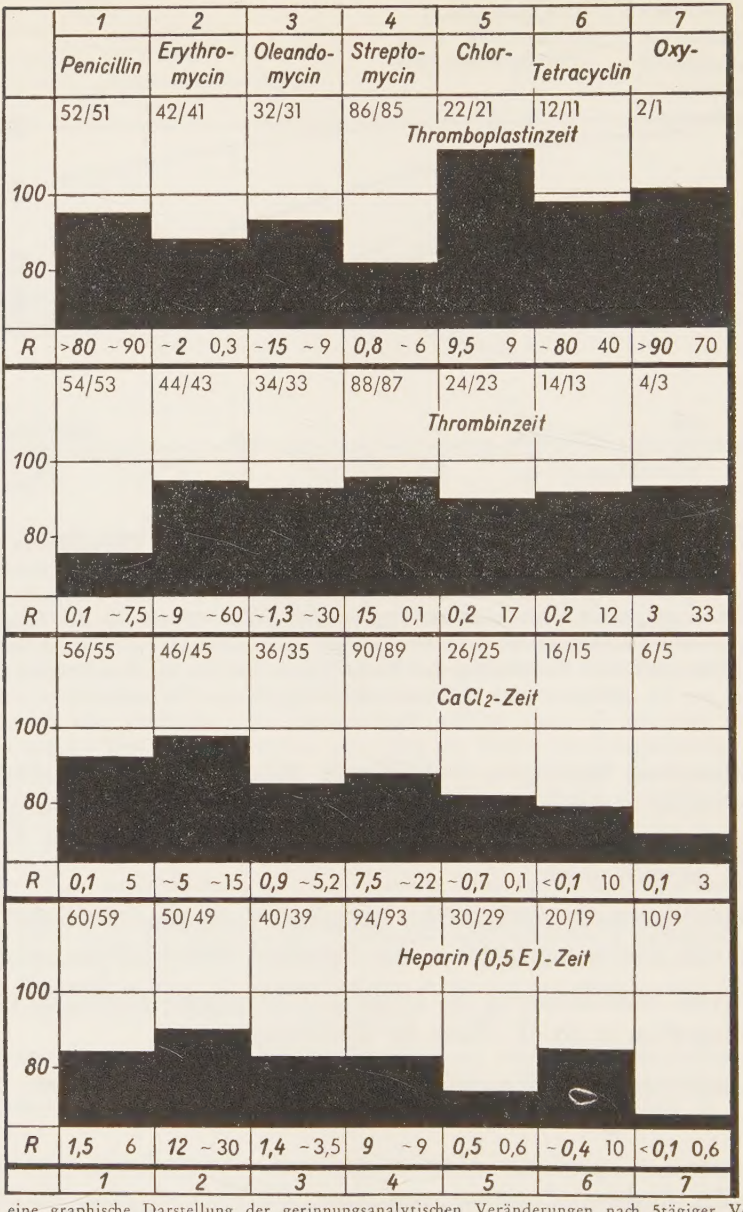


Abb. 3 zeigt eine graphische Darstellung der gerinnungsanalytischen Veränderungen nach 5tägiger Verfütterung der angegebenen Antibiotika (Spalte 1—7). Die schwarz angelegten Säulen stellen die durchschnittlichen Abweichungen (Verlängerung, Verkürzung) der einzelnen Reaktionszeiten, bezogen auf den Ausgangswert = 100 nach Verfütterung des betreffenden Antibiotikums dar. In der Rubrik R unter jeder Säule sind die Restwahrscheinlichkeiten für die Signifikanz der Differenzen der Meßreihen vor und nach Verfütterung der Antibiotika angegeben. Die links stehenden Zahlen (kursiv) beziehen sich auf die relativen, die rechts stehenden auf die absoluten Veränderungen (graphisch nicht dargestellt) gegenüber den Ausgangswerten (nach 43)

Die gleichsinnige Beeinflussung von Thrombinzeit und Heparinzeit durch verschiedene Antibiotika im Tierexperiment schien mehr für eine Strukturänderung, „Labilisierung", des Fibrinogens zu sprechen.

Höhere Antibiotikakonzentrationen, einer klinisch nicht in Betracht kommenden Größenordnung, führten zu einer Verlangsamung der Reaktionszeiten, da sich kein Anhalt für eine direkte Hemmung gerinnungsfördernder Faktoren bot, infolge Hemmung der Reaktion Thrombin—Fibrinogen.

Die bei einer bestimmten Konzentration ermittelten Meßwerte sind die Resultierende dieser möglichen Komponenten (Abb. 4).

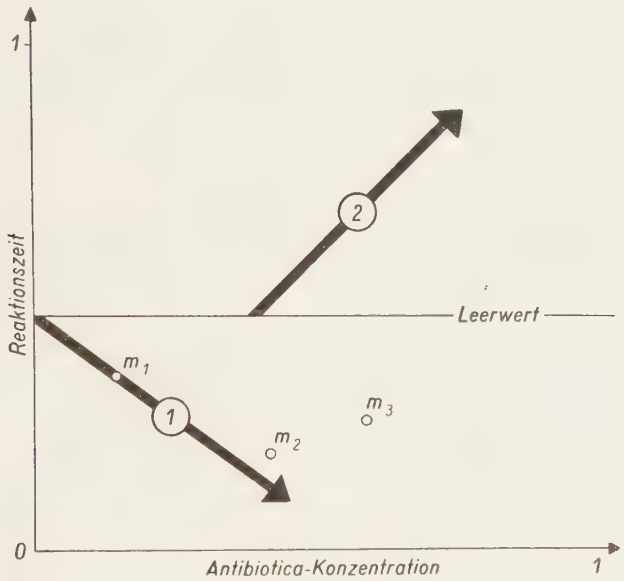
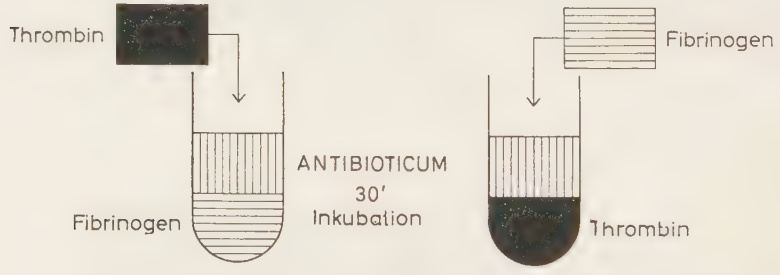


Abb. 4: Die in einer bestimmten Antibiotikakonzentration gemessene Reaktionszeit ist die Resultierende zweier Wirkungen der Antibiotika auf die Reaktion Fibrinogen—Thrombin. Zu der Beschleunigung tritt in heparinhaltigen Systemen auch eine Heparininaktivierung durch verschiedene Antibiotika (Komponente 1). Von bestimmten Konzentrationen ab wird die Reaktion Fibrinogen—Thrombin gehemmt (Komponente 2). Die für diese Hemmung erforderliche Antibiotikakonzentration ist in den verschiedenen Versuchsansätzen verschieden. Sie hängt insbesondere ab von der Endkonzentration Fibrinogen und Thrombin, d. h. dem Verhältnis Fibrinogen-Thrombin (nach 43)

II. Problemstellung

Mir war die Aufgabe gestellt worden, zu untersuchen, ob die festgestellten konzentrationsabhängigen Unterschiede der Thrombinzeit im System Fibrinogen —Antibiotikum—Thrombin einer Einwirkung des Antibiotikums auf die *Reaktion Thrombin—Fibrinogen* oder einer diskreten Beeinflussung eines Reaktionsteilnehmers entsprechen. Die nach wahlweiser Inkubation des Antibiotikums mit einem der beiden Reaktionsteilnehmer ermittelten Reaktionszeiten (Schema) sollten verglichen und eine etwaige Differenz mathematischer Analyse unterzogen werden.



„Thrombinzeit" des Inkubates Fibrinogen—Antibiotikum

„Fibrinogenzeit" des Inkubates Thrombin—Antibiotikum

III. Eigene Untersuchungen

1. Methodik

Sämtliche Untersuchungen wurden in silikonisiertem System, nach Inkubation von 30 Minuten, bei einem konstanten pH-Wert von 7,0 und einer Temperatur von 30° C durchgeführt.

Reagenzien:

Pufferlösung: Tris-Puffer 0,2 m, pH 7,0.

Thrombinlösung: Thrombin Roche wurde mit Pufferlösung vor jedem Arbeitsgang neu hergestellt und konstant auf eine Gerinnungszeit von 20 Sekunden im Ansatz 0,1 Thrombin, 0,1 Fibrinogen, 0,1 Puffer eingestellt.

Fibrinogenlösung: Fibrinogen Behring wurde in Tris-Puffer (s. oben) entsprechend einem Gehalt von 600 mg%, für einige Versuche 300 mg%, aufgelöst. Die Auflösung des Fibrinogens erfolgte ebenso einfach wie in physiologischer Kochsalzlösung.

Plasma: Thrombozytenfreies Zitratplasma einer klinisch gesunden Versuchsperson.

Heparinlösung: 1 E Liquemin/ccm Pufferlösung.

Testlösung: Antibiotika kamen in Konzentrationen von 5% bis $^1/_{1000}$% zur Untersuchung. Protaminsulfat wurde in einer Konzentration von $^1/_{1000}$% und $^1/_{5000}$% sowie NaCl in Lösungen von 3% und $^1/_{1000}$% untersucht. Sämtliche Lösungen wurden mit Pufferlösung angesetzt.

Reaktionsgemische:

Testansatz: Testlösung (Antibiotikum, Protaminsulfat, NaCl) 0,1 ccm, Fibrinogenlösung 0,1 ccm, Thrombinlösung 0,1 ccm.

Kontrollansatz: Anstatt Testlösung Pufferlösung 0,1 ccm, Fibrinogenlösung 0,1 ccm, Thrombinlösung 0,1 ccm.

Einer $^1/_{10}$%igen Testlösung entspricht demnach eine Konzentration von 333 Gamma/ccm Reaktionsgemsich bzw., soweit nicht anders angegeben, 200 mg% Fibrinogen.

Im heparinhaltigen System wurden die Ansätze wie folgt modifiziert:

Testansatz: Testlösung 0,1 ccm, Heparinlösung 0,1 ccm, Thrombinlösung 0,1 ccm, Fibrinogenlösung 0,1 ccm.

Kontrollansatz: Anstatt Testlösung Pufferlösung 0,1 ccm, Heparinlösung 0,1 ccm, Thrombinlösung 0,1 ccm, Fibrinogenlösung 0,1 ccm.

Außerdem wurden neben diesen Ansätzen jeweils noch heparinfreie Ansätze untersucht, bei diesen war die Heparinlösung durch 0,1 ccm Pufferlösung ersetzt.

Hier betrug die Konzentration der Testsubstanzen ein Viertel der in den Tabellen angegebenen Konzentrationen. Die Fibrinogenkonzentration betrug 150 mg%.

Vorgehen: (Abb. 5).

Herstellung der Fibrinogenlösung, Herstellung der Testlösung (pro Untersuchungsgang jeweils 1 Konzentration), Herstellung der Thrombinlösung.

1a) 24 Reagenzgläschen wurden zunächst mit 0,1 ccm *Fibrinogenlösung* beschickt;

1b) hiervon anschließend je 12 alternierend mit Testlösung bzw. Pufferlösung. Bei Einpipettieren der Testlösung bzw. der Pufferlösung wurde eine Stoppuhr in Gang gesetzt.

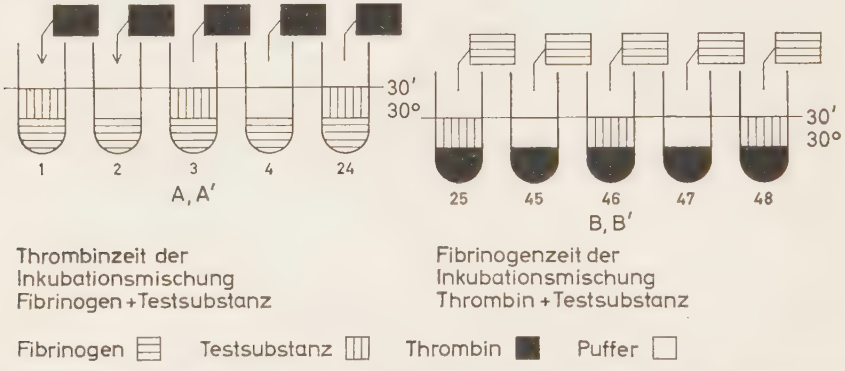


Abb. 5: Schema der Versuchsanordnung. *Alternierende* Bestimmung der Reaktionszeit im Versuchs- und Kontrollansatz

1c) Nach 30 Minuten Bestimmung der Reaktionszeit auf Einpipettieren von 0,1 ccm *Thrombinlösung* zu der in den jeweiligen Gläschen befindlichen Inkubationsmischung von 0,1 ccm Fibrinogenlösung und 0,1 ccm Testlösung bzw. Pufferlösung.

20 Minuten nach Ansetzen des Inkubationsgemisches unter 1a) und b) wurden

2a) 24 Reagenzgläschen zunächst mit 0,1 ccm *Thrombinlösung* beschickt;

2b) hiervon anschließend je 12 alternierend mit Testlösung bzw. Pufferlösung 0,1 ccm. Bei Einpipettieren der Testlösung bzw. der Pufferlösung wurde eine Stoppuhr in Gang gesetzt.

2c) Nach 30 Minuten Bestimmung der Reaktionszeit auf Einpipettieren von 0,1 ccm *Fibrinogenlösung* zu der in den jeweiligen Gläschen befindlichen Inkubationsmischung von 0,1 ccm Thrombinlösung und 0,1 ccm Testlösung bzw. Pufferlösung.

Bei Wahl eines geeigneten Abstandes zwischen dem Einpipettieren der Inkubationsansätze 1—24 und 25—48, der nach einigen Vorversuchen immer zu ermitteln war, konnte jeweils eine Antibiotikakonzentration in einem Arbeitsgang getestet werden. Die Fibrinogen- und Antibiotikalösungen erwiesen sich als stabil, die Thrombinlösung zeigte nach einer halben bis einer Stunde geringfügige, keinesfalls immer gleiche Aktivitätsverluste.

Bei Einbeziehung von Heparin in das Reaktionssystem war das Vorgehen sinngemäß.

Da jeweils 12 *Test*ansätze und 12 *Kontroll*ansätze alternierend bestimmt wurden und deren Reaktionszeiten aufeinander bezogen wurde, war dieser Aktivitätsverlust auszuschalten.

Von den pro Testansatz und korrespondierendem Kontrollansatz ermittelten 12 Reaktionszeiten wurde jeweils der niedrigste und höchste Wert gestrichen und nur die 10 verbleibenden Werte einer statistischen Auswertung zugeführt. Durch Meßfehler oder sonstige nicht registrierte Ungenauigkeiten kommt es erfahrungsgemäß immer wieder zum „Herausfallen" des einen oder anderen Wertes. Die Außerachtlassung derartiger Werte ist zur Verhütung einer Verfälschung von Versuchsreihen direkt unvermeidlich. Um jeder willkürlichen Außerachtlassung zu begegnen, waren grundsätzlich der höchste und der niedrigste Meßwert zu streichen.

Statistische Auswertung:

Es kam hier darauf an, festzustellen, inwieweit die für das Inkubat Antibiotikum—Fibrinogen bzw. das Inkubat Antibiotikum—Thrombin ermittelten Reaktionszeiten von den korrespondierenden Kontrollansätzen abweichen. Da es sich hierbei um die Ermittlung von Reaktionszeiten unter praktisch voll vergleichbaren Bedingungen, insbesondere auch hinsichtlich der Beschaffenheit der Reagenzien handelt*, darf aus einer etwaigen statistischen Signifikanz zwischen Versuchs- und Kontrollansatz auf eine Beeinflussung des jeweiligen Reaktionsteilnehmers durch die untersuchte Testsubstanz geschlossen werden.

Bei unseren Untersuchungen** wurde wie folgt vorgegangen:

1. Sämtliche Beobachtungsgruppen wurden daraufhin untersucht, ob sie der Zugrundelegung einer Normalverteilung widersprechen. Obwohl kein Widerspruch festzustellen war, wurden die Tests auch unter Zugrundelegung von t-, Poisson- und Binomialverteilung durchgeführt (Berücksichtigung der kleinen Zahl).

---

* Die Temperatur von 30° C sollte etwaige Unterschiede akzentuieren und im übrigen den Aktivitätsverlust der Thrombinlösung in engen Grenzen halten, nachdem es aus methodischen Gründen unmöglich war, diese in Eiswasser aufzubewahren.

** Sämtliche Formeln sind dem Lehrbuch der Statistik von A. H a l d : "Statistical Theory with Engineering Applications." J. Wiley and Sons, New York 1951, und den a.a.o. gegebenen Literaturstellen entnommen. Für wertvolle Hinweise und anregende Diskussion danke ich Herrn Dipl.-Math. H. M a t i s.

2. Die Parameter der Verteilung wurden auf Grund der Beobachtungsgruppen abgeschätzt und (besonders hinsichtlich der Streuung) kumuliert, soweit dies zulässig war.

3. Die Parameter der Verteilung der Mittelwerte wurden ermittelt.

4. Die zu vergleichenden Mittelwerte wurden auf Zutreffen der Arbeitshypothese „gleich" geprüft.

5. Die Hypothese „gleich" wurde, soweit zufällige Einflüsse auszuschalten sind, verworfen, sobald die *Restwahrscheinlichkeit kleiner als 1%* ausgewiesen wurde.

6. In den Tabellen ist der größte sich unter Zugrundelegen der verschiedenen angegebenen Verteilungen ergebende Wert als Restwahrscheinlichkeit ausgewiesen.

2. Ergebnisse

Die Mittelwerte der in den einzelnen Ansätzen gemessenen Reaktionszeiten und die Restwahrscheinlichkeiten für die Signifikanz der jeweils beobachteten Differenzen sind in Tabelle 1—3 ausgewiesen.

Die Versuchsanordnung (s. auch Abb. 5) ist für Tabelle 1 und 2 in Abbildung 6 und für Tabelle 3 in Abbildung 7 schematisch dargestellt.

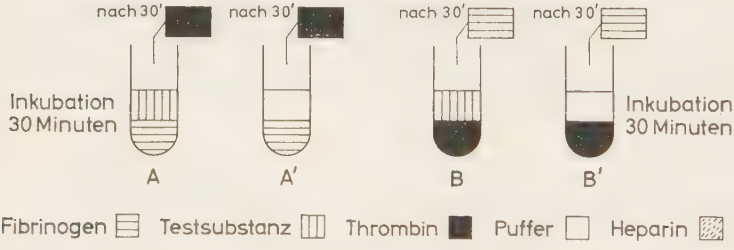


Abb. 6

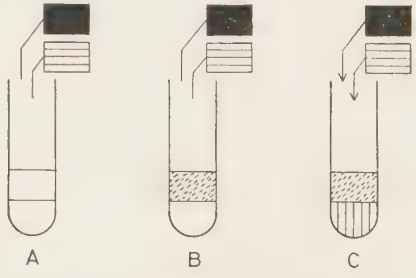


Abb. 7

Thrombinzeit unmittelbar nach Zugabe von Fibrinogen zum Inkubationsansatz · Testsubstanz + Heparin (C) bzw. Puffer + Heparin (B)

Abb. 6: Bestimmung der Thrombinzeit im Versuchsansatz (Fibrinogen + Testsubstanz) A und Kontrollansatz (Fibrinogen + Puffer) A' sowie Fibrinogenzeit im Versuchsansatz Thrombin + Testsubstanz) B und Kontrollansatz (Thrombin + Puffer) B' (s. hierzu Tab. 1 und 2)

Abb. 7: Bestimmung der Thrombinzeit unmittelbar nach Einbringung von Fibrinogen in den Versuchsansatz (Heparin + Testsubstanz) C und Kontrollansatz (Heparin + Puffer) B (s. hierzu Tab. 3)

Tabelle 1

	Testsubstanz	A	R A/A'	A'	B	R B/B'	B'	R A/B	R A'/B'
1	Penicillin 1%	18,80	3,5	19,53	20,39	20	20,66	0,1	0,1
2	Penicillin 1/10%	18,95	0,8	19,54	20,47	70	20,63	0,1	0,1
3	Penicillin 1/1000%	19,63	50	19,84	21,55	3,0	23,59	0,1	0,1
4	Reverin 1%	24,96	0,1	20,71	24,33	0,1	20,72	6	100
5	Reverin 1/10%	22,90	0,1	25,37	20,52	0,1	23,24	0,1	0,1
6	Reverin 1/1000%	21,23	0,6	22,57	21,26	8	21,86	95	10
7	Tetracyclin 1/10%	19,28	70	19,39	20,48	1,1	19,44	0,5	90
8	Tetracyclin 1/1000%	19,07	4	19,66	20,03	7	19,54	0,5	55
9	Streptomycin 5%	36,22	0,1	18,42	33,58	0,1	19,16	0,15	0,1
10	Streptomycin 3%	24,48	0,1	21,69	22,90	0,1	22,05	0,1	25
11	Streptomycin 1%	15,22	0,1	22,04	13,90	0,1	21,84	0,1	50
12	Streptomycin 1/10%	16,22	0,1	21,11	15,80	0,1	20,67	1,5	15
13	Streptomycin 1/1000%	19,76	70	19,84	20,41	25	20,09	3,5	30
14	Streptomycin 5%	36,96	0,1	21,51	38,46	0,1	22,01	1,6	3
15	Streptomycin 3%	25,89	0,25	24,85	22,48	0,1	24,97	0,1	70
16	Streptomycin 1%	18,10	0,1	24,58	17,24	0,1	25,66	0,1	0,4
17	Streptomycin 1/10%	18,13	0,1	22,25	17,67	0,1	23,20	0,9	0,3
18	Streptomycin 1/100%	20,80	0,1	22,66	21,14	0,1	23,16	20	4
19	Streptomycin 1/1000%	23,99	0,4	24,61	25,32	3,5	24,57	0,1	90
20	Protaminsulfat 1/1000%	15,22	0,1	20,22	14,36	0,1	20,63	0,1	15
21	Protaminsulfat 1/5000%	17,88	0,1	19,46	18,09	0,1	19,58	18	50
22	NaCl 3%	62,85	0,1	18,83	54,43	0,1	19,03	0,1	20
23	NaCl 1%	21,69	0,1	19,73	20,38	15	20,75	0,1	0,1
24	NaCl 1/10%	18,64	0,1	20,80	19,26	0,1	21,31	15	0,6
25	NaCl 1/1000%	19,31	70	19,25	20,18	60	20,04	0,1	0,5

Tabelle 2

	Testsubstanz	A	A/A'	A'	B	B/B'	B'	R A/B	R A'/B'
1	Penicillin 1/1000%	20,25	50	20,02	19,22	17	18,79	1,5	0,2
2	Reverin 1/1000%	20,67	3,7	19,93	18,77	90	18,82	0,1	0,1
3	Tetracyclin 1/1000%	20,42	70	20,36	19,53	70	19,46	0,7	0,1
4	Streptomycin 1/1000%	20,49	75	20,35	19,87	50	20,04	6	40
5	NaCl 1/1000%	20,97	25	21,34	20,13	30	19,94	0,9	0,1

Tabelle 3

	Testsubstanz	A	B	R B/C	C
1	Streptomycin 1%	24,12	54,40	0,1	16,00
2	Streptomycin 1/1000%	21,86	47,89	0,1	35,31
3	Penicillin 1%	27,59	41,05	0,7	45,05
4	Penicillin 1/1000%	30,35	54,17	0,4	50,26
5	Tetracyclin 1%	25,58	46,96	0,1	79,80
6	Tetracyclin 1/1000%	31,40	47,90	0,1	51,58

3. Diskussion der Ergebnisse

Unsere in den Tabellen 1 und 3 zusammengefaßten Untersuchungen haben ergeben, daß zwischen den Mittelwerten der in den *Versuchsansätzen* und entsprechenden *Kontroll*ansätzen gemessenen Reaktionszeiten *Differenzen* bestehen, daß somit die *Inkubation der Reaktionsteilnehmer mit den Testsubstanzen* für die ermittelten Reaktionszeiten von Bedeutung ist.

Wir haben diese Differenzen als signifikant gewertet, sofern für sie eine *Restwahrscheinlichkeit kleiner als 1* ausgewiesen ist. Selbstverständlich gestattet die Größe R keine quantitativen Aussagen, wie ja ein Signifikanztest auch keine Beweise für die Richtigkeit einer Arbeitshypothese liefert, sie erlaubt aber eine Bewertung der in den einzelnen Meßreihen aufgetretenen Unterschiede.

1. Beeinflussung der Reaktionsteilnehmer Fibrin und Thrombin durch die Testsubstanzen:

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß in insgesamt 19 der 25 Versuchsreihen *signifikante Differenzen* zwischen den Thrombinzeiten und Fibrinogenzeiten* der *Versuchsansätze mit den korrespondierenden Kontrollansätzen* (A—A' bzw. B—B') bestehen.

Da nach der Versuchsanordnung (S. 10, Abb. 5) nur diese Reaktionszeiten voll vergleichbar sind, sind *diese* Differenzen in erster Linie zu bewerten.

Die Differenzen der Versuchsansätze (A—B) hingegen sind nur unter Berücksichtigung der entsprechenden Kontrollansätze (A'—B') zu bewerten und werden deshalb in der Diskussion auch nur als Hilfsgrößen herangezogen.

Tabelle 1 zeigt, daß

1. zwischen den *Thrombin*zeiten der Ansätze A und A' *und* den *Fibrinogen*zeiten der Ansätze B und B' Unterschiede bestehen;

* Wir folgen hier einer Anregung von Matis, die Reaktionszeiten nach dem zugeführten Reagenz zu bezeichnen. Dem Inkubationsgemisch Thrombin + Antibiotikum (bzw. Testsubstanz) wird als „Reagenz" Fibrinogen zugegeben.

2. zwischen den Thrombinzeiten der Ansätze A und A' *oder* den Fibrinogenzeiten der Ansätze B und B' Unterschiede bestehen.

Eine Verzögerung oder Beschleunigung der Thrombin—Fibrinogen-Reaktion wurde angenommen wenn *beide Versuchs*ansätze (A, B) *gegenüber ihren Kontroll*ansätzen (A', B') eine signifikante Verlängerung oder Verkürzung der Reaktionszeiten erkennen lassen.

Eine *besondere Beeinflussung* des einen oder anderen Reaktionsteilnehmers ist darüber hinaus dann anzunehmen, wenn die *Differenz* der Reaktionszeiten *in beiden Versuchsansätzen* (A—B) statistisch zu sichern ist. Voraussetzung ist allerdings, daß die Reaktionszeiten in den Kontrollansätzen (A', B') einander entsprechen bzw. die Differenz ihrer Mittelwerte eine gegensinnige Signifikanz aufweist. Schließlich sind auch signifikante Differenzen *eines* Versuchsansatzes gegenüber seinem Kontrollansatz denkbar.

Wir sprechen demnach sinngemäß von

1. einer „globalen" Beeinflussung der *Reaktion* Thrombin—Fibrinogen und

2. einer Beschleunigung oder Verzögerung der Reaktion Thrombin—Fibrinogen infolge überwiegender Beeinflussung *eines* Reaktion*steilnehmers*.

Diese Verhältnisse sind in Abbildung 8 graphisch dargestellt. Es zeigt sich, daß bei der gewählten Versuchsanordnung unter Zugrundelegung der erwähnten Kriterien

a) *ohne Einfluß* auf die Reaktionsteilnehmer bzw. die Reaktion Thrombin—Fibrinogen sind:

Penicillin	1% und 1/1000%
Tetracyclin	1/1000%
Streptomycin*	1/1000% (Nr. 13)
NaCl	1/1000%

b) eine *Verzögerung* der Reaktion *Thrombin—Fibrinogen* ergibt sich bei

Reverin	1%
Streptomycin	5%, 3% (Nr. 9, 10, 14, 15)
NaCl	3%, 1%

Diese Verzögerung ist im Sinne der oben gegebenen Definition *„global"* bei

Reverin	1%
und Streptomycin	5% (Nr. 14)

Durch folgende Testsubstanzen scheint das *Fibrinogen* mehr beeinflußt:

Streptomycin	5% (Nr. 9), 3% (Nr. 10)
NaCl	3%

* In den Reihen 9—13 betrug die Fibrinogenkonzentration im Reaktionsgemisch 200 mg%, in den Versuchsreihen 14 bis 19 100 mg%. Die Nummer der jeweiligen Streptomycinversuchsreihe ist in Klammer angegeben.

Durch folgende Testsubstanzen wird Fibrinogen vorwiegend bzw. allein beeinflußt:

Streptomycin	3% (Nr. 15)
NaCl	1%

c) Eine *Beschleunigung* der Reaktion *Thrombin—Fibrinogen* erfolgt durch

Penicillin	$^1/_{10}$%
Reverin	$^1/_{10}$%
Streptomycin	1%, $^1/_{10}$% (Nr. 11, 12), 1%, $^1/_{10}$%, $^1/_{100}$%, $^1/_{1000}$% (Nr. 16—19)
Protaminsulfat	$^1/_{1000}$% und $^1/_{5000}$%

Diese Beschleunigung ist *„global"* bei

Reverin	$^1/_{10}$%
Streptomycin	$^1/_{10}$% (Nr. 12)
Streptomycin	1%, $^1/_{10}$%, $^1/_{100}$% (Nr. 16—18)
Protaminsulfat	$^1/_{5000}$%
und NaCl	$^1/_{10}$%

Durch folgende Testsubstanzen scheint *Thrombin* mehr beeinflußt:

Streptomycin	1% (Nr. 11)
Protaminsulfat	$^1/_{1000}$%

Durch folgende Testsubstanzen scheint *Fibrinogen* mehr beeinflußt:

Penicillin	$^1/_{10}$%
und Streptomycin	$^1/_{1000}$% (Nr. 19)

Ein *angedeuteter Effekt* besteht bei

Reverin	$^1/_{1000}$%

im Sinne einer Beschleunigung der Reaktion Thrombin—Fibrinogen durch Beeinflussung des *Fibrinogens* und bei

Tetracyclin	$^1/_{10}$%

im Sinne einer *Verlangsamung* infolge Beeinflussung des Thrombins.

Auffällig ist der *unterschiedliche Effekt* einer 3%igen Streptomycinlösung in den Versuchsreihen Nr. 10 (200 mg% Fibrinogen im Versuchsansatz) und Nr. 15 (100 mg% Fibrinogen im Versuchsansatz). In Versuchsreihe Nr. 10 führt die 3%ige Streptomycinlösung zu einer Vergrößerung der Thrombin—Fibrinogen-Reaktion unter besonderer Verlängerung der Thrombinzeit. In Versuchsreihe Nr. 15 beobachten wir einen *gegensinnigen Effekt* auf Fibrinogen (Thrombinzeit verlängert) und Thrombin (Fibrinogenzeit verkürzt).

Die *konzentrationsabhängige Beeinflussung* der Reaktion Thrombin—Fibrinogen durch die verschiedenen Testsubstanzen kann die beiden Reaktionsteilnehmer Thrombin und Fibrinogen *gleichmäßig* betreffen, oder verschieden ausgeprägt *gerichtet* erfolgen. Im Grenzfall beobachtet man dann die Beeinflussung ausschließlich eines Reaktionsteilnehmers.

Abbildung 8 zeigt ganz allgemein, daß hohe *Konzentrationen* der Testsubstanzen die Reaktion Thrombin—Fibrinogen *verzögern*, und *niedrige* diese

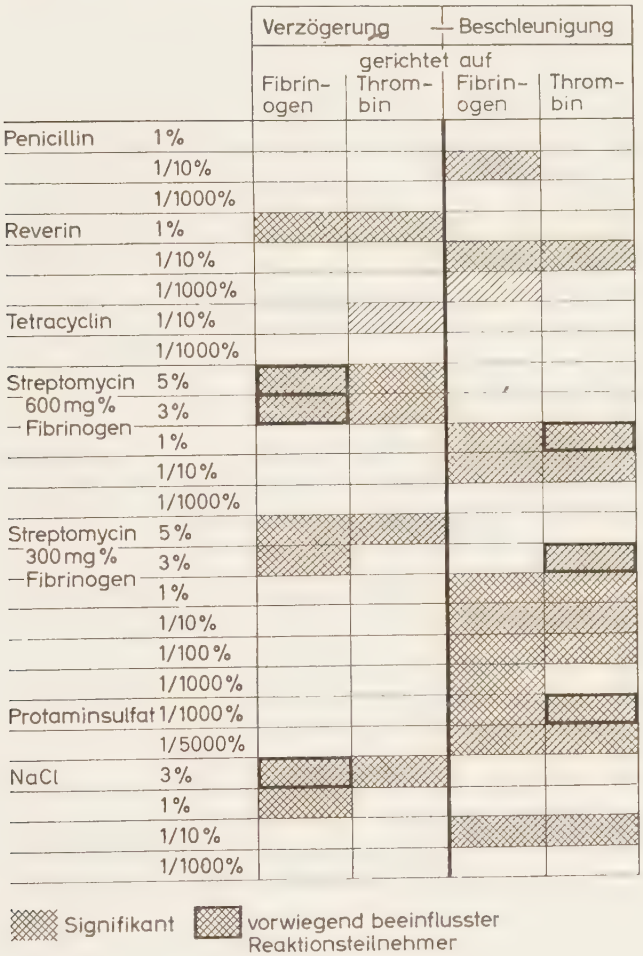


Abb. 8: Beeinflussung der Reaktion Thrombin—Fibrinogen im Sinne einer Verzögerung oder einer Beschleunigung durch die untersuchten Testsubstanzen. Das Verhalten der Thrombinzeit bzw. Fibrinogenzeit in den einzelnen Versuchs- und Kontrollansätzen (s. hierzu Tab. 1) läßt Rückschlüsse zu, ob die Verzögerung oder Beschleunigung der Reaktion Thrombin-Fibrinogen „global" oder mehr gerichtet, „lokalisierbar" erfolgt

hingegen *beschleunigen*. Bei Unterschreiten einer bestimmten Konzentration ist dann kein Effekt mehr festzustellen.

Die Verzögerung der Reaktion Thrombin—Fibrinogen erfolgt 1. global, im Sinne unserer oben gegebenen Definition, oder 2. unter besonderer Beeinflussung des Fibrinogens (s. Versuchsreihe Nr. 9, 10, 22)*

Die *Beschleunigung der Reaktion Thrombin—Fibrinogen* erfolgt

1. global

2. durch eine besondere Beeinflussung des Thrombins (Versuchsreihe Nr. 11, 20) oder

3. des Fibrinogens (Versuchsreihe Nr. 2, 19).

Wie sehr diese Aussagen von den Versuchsbedingungen und der Relation der Reaktionsteilnehmer abhängig sind, geht aus der Gegenüberstellung der Befunde in Versuchsreihe Nr. 10 und 15 hervor: Dieser Effekt kann nur mit der geringeren Fibrinogenkonzentration des Reaktionsgemisches zusammenhängen. Der auf das Thrombin gerichtete Inkubationseffekt des Streptomycins, der sich letztlich in einer Beschleunigung der Reaktion Thrombin—Fibrinogen auswirkt, dürfte demnach bei einer geringeren Fibrinogenkonzentration leichter zur Geltung gelangen.

Die sich aus früheren Untersuchungen (1, 43, 45, 48) ergebenden und auf Grund des basischen Charakters des Streptomycins auch zu erwartenden *Parallelen zwischen Streptomycin-* und *Protaminsulfateffekt* konnten bestätigt werden (s. hierzu Versuchsreihe Nr. 11 und 20 sowie Nr. 12 und 21). Die Wirkung einer $^1/_{10}{}^0/_0$igen Streptomycinlösung entspricht in ihrer Größenordnung unter den angegebenen Bedingungen einer $^1/_{1000}{}^0/_0$igen Protaminsulfatlösung.

Die Verzögerung der Reaktion Thrombin—Fibrinogen erfolgt durch Konzentrationen, die *für die Klinik* außer bei lokaler Applikation *ohne Bedeutung* sind.

Bei Antibiotikakonzentrationen, die *klinisch in Betracht* kommen mögen (in den Versuchsansätzen mit $^1/_{10}{}^0/_0$iger Testlösung und geringeren Konzentrationen), muß mit einer *Beschleunigung der Reaktion* Thrombin—Fibrinogen gerechnet werden. Diese könnte in Übereinstimmung mit früheren Tierexperimenten (43) entsprechend Versuchsreihe (Nr. 2, 6, 19) einer *Labilisierung des Fibrinogens* entsprechen. Für eine bevorzugte Beeinflussung des Thrombins durch Antibiotika

---

* Die Reaktionszeiten der Versuchsreihe Nr. 7 deuten allerdings darauf hin, daß man sich auch einen „gerichteten" Effekt auf das Thrombin als Ursache einer Verzögerung der Thrombin-Fibrinogen-Reaktion vorstellen könnte.

findet sich in diesen Versuchsreihen (Nr. 2, 5, 7, 12, 17, 24, 18, 3, 6, 8, 13, 19) jedenfalls kein Anhaltspunkt.

Die *Inkubation von Plasma* mit $^1/_{1000}$%iger Lösung der Testsubstanzen (Tab. 2) läßt keinerlei globalen oder gerichteten Effekt auf die Thrombin-Fibrinogen-Reaktion erkennen.

Von besonderer beutung dürfte sein, daß nach unseren Beobachtungen *auch NaCl eine konzentrationsabhängige Wirkung* auf die Reaktion Thrombin—Fibrinogen aufweist; dieser Effekt der Antibiotika ist demnach unspezifisch.

Die Beeinflussung der Reaktion Thrombin—Fibrinogen, wobei deren Spezifitätsgrad ohne Bedeutung ist, schränkt den Wert aller Untersuchungen ein, die sich ausschließlich mit dem Einfluß der Antibiotika auf die Vorgänge im Rahmen der Vorphase bzw. I. Phase der Gerinnung befaßt haben (s. hierzu auch 43, 45).

2. Antiheparinwirkung der Antibiotika:

Ein Antiheparineffekt ergibt sich nach Versuchsreihe Nr. 1 und 2 der Tabelle 3 für

Streptomycin in 1%iger und $^1/_{1000}$%iger Lösung

sowie nach Versuchsreihe Nr. 4 für eine

Penicillinlösung $^1/_{1000}$%

Kein als Antiheparinwirkung zu deutender Effekt findet sich für

Penicillin 1% (Nr. 3)
Tetracyclin 1% (Nr. 5)
Tetracyclin $^1/_{1000}$% (Nr. 6)

Diese Beobachtungen bestätigen frühere Untersuchungen (z. B. 43, 51, 68). Während sich die Antiheparinwirkung des Streptomycins aus dem basischen

Tab. 4: Heparinaktivierende Wirkung der Antibiotika in verschiedenen Versuchsansätzen (nach 43)

Antibiotikum	Protaminsulfat-sparend	Fällung mit Heparin	Antimeta-chromatisch
Streptomycin	+++	++	+++
Chlortetracyclin	—	—	++
Oxytetracyclin	—	—	++
Tetracyclin	—	—	+
Penicillin	+	(+)	—

Charakter dieses Körpers ohne weiteres ableiten läßt, können wir die Antiheparinwirkung des Penicillins nicht ohne weiteres erklären (s. hierzu auch Tabelle 4):

Vor allem im Hinblick auf die Versuchsreihe Nr. 3 und 4 der Tabelle 3 war durch entsprechende Versuche ausgeschlossen worden, daß sich bereits durch Inkubation der Reaktionsteilnehmer (Heparin—Thrombin bzw. Fibrinogen—Heparin) ein Effekt ergibt, der fälschlicherweise zu einer Deutung als Antiheparinwirkung Anlaß geben könnte.

IV. Zusammenfassung

1. Die *Beeinflussung der Reaktion Thrombin—Fibrinogen* durch einige Testsubstanzen (vorwiegend Antibiotika) wurde untersucht und versucht, durch *Inkubation* der Reaktionsteilnehmer mit der Testsubstanz und Analyse der ermittelten Reaktionszeiten diesen Effekt näher zu „lokalisieren".

2. Während hohe Konzentrationen der Testsubstanzen die Reaktion Thrombin—Fibrinogen global oder mehr auf das Fibrinogen gerichtet hemmen, führen niedrigere Konzentrationen zu einer Beschleunigung der Reaktion Thrombin—Fibrinogen. Diese kann global, mehr auf das Fibrinogen, oder mehr auf das Thrombin gerichtet sein.

3. Klinische Bedeutung dürfte am ehesten einer *Labilisierung des Fibrinogens* zukommen.

4. Für das Streptomycin und Penicillin war ein *Antiheparineffekt* nachzuweisen.

V. Literatur

(1) Amann, R., und E. Werle: Klin. Wschr. **35:** 22—26 (1958).
(2) Andina, F., und O. Allemann: Chirurg **26:** 12—15 (1955).
(3) Andina, F., und O. Allemann: Schweiz. med. Wschr. **80:** 1201 (1950).
(4) Axtrup, S.: Acta paediat. (Uppsala) **35:** 351—354 (1948).
(5) Baratta, P. F., e E. Mari: Minerva med. (Torino) II: 210—212 (1951).
(6) Baratta, P. F., e E. Mari: Rass. Fisiopat. c. in ter. **24:** 63—68 (1952).
(7) Bell, W. N., and H. G. Alton: Thrombosis and Embolism. p. 505—506. B. Schwabe u. Co., Basel 1955.
(8) Bell, W. N., and H. G. Alton: J. clin. Path. **8:** 173—177 (1955).
(9) Bertrand, J., et D. Quivy: Arch. int. Pharmacodyn. **98:** 193—209 (1954).
(10) Bogi, G., e E. Ferrari: Arch. Sci. med. **93:** 275—280 (1952).
(11) Braude, A. J., P. Davey and J. Siemienski: Proc. Soc. exper. Biol. (N. Y.) **68:** 160 (1954).
(12) Cacciavillani, B., e F. Canova: Clin. nuova **10:** 813—816 (1950).
(13) Dearing, W. H., F. D. Heilmann and G. H. Needham: Proc. Mayo Clin. **27:** 84—87 (1952).
(14) Dearing, W. H., and G. M. Needham: Proc. Mayo Clin. **26:** 49—52 (1951).
(15) Dienstbier, Z., F. Hermansky, P. Málek and J. Kolc: Cas. Lék. cos. **92:** 129—135 (1953).
(16) Dolkart, R. E., B. Halpern, M. Larkin, F. L. Dey and G. de Takats: J. Pharmacol. **96:** 291—294 (1949).
(17) Donatelli, L., e Pasquinucci: Boll. Soc. ital. Biol. sper. **24:** 963—964 (1948).
(18) Einola, S., und L. Kalliomäki: Ann. Chir. Gynaec. Fenn. **43:** 67—76 (1954).
(19) Elson, L.: Amer. J. med. Sci. **217:** 421—426 (1949).
(20) Farrington, R., H. Hull-Smith, P. Brown and W. MacBermott: J. Amer. med. Ass. **134:** 679 (194
(21) Fleming, A., and E. W. Fish: Brit. med. J. 1947: 242.
(22) Fradà, G.: G. Med. **3:** 95—100 (1946).
(23) Galt, J., and R. B. Hunter: Amer. J. med. Sci. **220:** 508—510 (1950).
(24) Griminger, P., H. Fisher, W. D. Morrison, J. M. Snyder and H. M. Scott: Science **118:** 379—380 (1953).
(25) Herfort, R. A., and S. Standard: Ann. Surg. **128:** 987—992 (1948).
(26) Hines, L. E., and D. L. Kessler: J. Amer. med. Ass. **128:** 794—796 (1945).
(27) Horányi, M., und S. Ferkó: Wien. med. Wschr. **106:** 152—154 (1957).
(28) Ingram, G. J. C., and P. Armitage: J. Pharm. Pharmacol. 4: 1047—1061 (1952).
(29) Innerfield, J., A. Angrist, J. W. Benjamin and L. A. Kanegis: Amer. J. Physiol. **166:** 578—583 (1951).
(30) Juch, E.: Z. ges. inn. Med. **7:** 286—287 (1952).
(31) Koch, E., F. Heiss, H. J. Wachtel und K. Schomport: Medizinische 1954: 742—744.
(32) Köhnlein, H. E.: Med. Welt 1961: 1429—1432.
(33) Kristenson, A.: Acta tuberc. scand. **25:** 182—189 (1951).
(34) Lewis, J. H.: Proc. Soc. exp. Biol. **63:** 538—540 (1946).
(35) Lewitus, Z. A., und A. Aschireli: Harefuah **35:** 13—15 (1948).
(36) Macht, D. J.: Science **105:** 313—314 (1947).
Macht, D. J., und M. Ostro: Science **103:** 402 (1946).
Macht, D. J.: Arch. int. Pharmacodyn. **74:** 399 (1947).

(37) Macht, D. J.: South. Med. J. **41**: 720—727 (1948).
Macht, D. J.: J. Amer. med. Ass. **148**: 265—270 (1950).
(38) Macht, D. J., und R. Farkas: Science **110**: 305—306 (1949).
(39) Marbet, R., und A. Winterstein: in: Koller, Th., und W. Merz: Thrombose und Embolie. I. Internationale Tagung über Thrombose und Embolie 1954, p. 362—365. B. Schwabe & Co., Basel 1955.
(40) Matis, P., und H. Hager: Z. ges. exp. Med. **118**: 131—135 (1951).
(41) Matis, P., und W. Mayer: in: Thrombose und Embolie. II. Hamburger Symposion 1957, und Thrombose, Embolie und Herzinfarkt, Pathogenese und Therapie. Symposion in Essen 1957. F. K. Schattauer, Stuttgart 1958.
(42) Matis, P., und Th. Naegeli: Bull. Soc. Internat. Chir. **XVII**: 41—45 (1958).
(43) Matis, P.: Habilitationsschrift, Tübingen 1958.
(44) Matis, P., und J. Scheele: Medizinische 1954: 826—827.
(45) Matis, P., W. Mayer und W. Nagel: Erg. Chir. Bd. 42.
(46) Meneghini, G.: Settim. med. **32** + **33**: 89—90 (1944—45).
(47) Meyer, J. M.: J. Lab. clin. Med. **36**: 965 (1950).
(48) Mlczoch, F., und H. Vinazzer: Wien. med. Wschr. **64**: 457—458 (1952).
Mlczoch, F., und H. Vinazzer: Wien. Z. inn. Med. **34**: 187—194 (1953) und Experientia VIII/4: 150—157 (1952).
(49) Moldavsky, L. F., W. B. Hasselbrook und G. D. Cateno: Science **102**: 38—40 (1945).
(50) Mosonyi, L., L. A. Palos und J. Komaromy: Acta med. scand. **135**: 458—464 (1949).
(51) Mutsaars, W., et L. Lison: Ann. Inst. Pasteur **78**: 252—272 (1950).
(52) Naegeli, Th.: Fol. clin. internac. **1**, 7 (1951).
(53) Nassi, L., ed A. Ulivelli: Boll. Soc. ital. Biol. sper. **24**: 956—958 (1948).
(54) Nikolowski, W.: Dtsch. med. Rundschau **2**: 218 (1949).
(55) Ochsner, A., and M. E. De Bakey: XIII. Congr. of the Internat. Society of Surg. New Orleans, Oct. 10—15, 1949 u. J. int. Chir. **9**: 310—311 (1949).
(56) Overmann, R. S., and I. S. Wright: Josiah Macy jr. Foundation p. 128—149 (1948).
(57) Parker, J. W., and L. T. Wright: Science **116**: 282—284 (1952).
(58) Quick, A. J.: J. Amer. med. Ass. **142**: 505 (1950).
(59) Quivy, A.: C. R. Soc. Biol. (Paris) **146**: 1854—1856 (1952).
(60) Quivy, D.: J. Physiol. (Paris) **44**: 314—316 (1952).
(61) Rocco, B., e G. Collini: G. ital. Chir. **9**: 35—41 (1953).
(62) Sartori, C.: Therapiewoche **6**: 66 (1955).
Sartori, C.: Medizinische **1955**: 1026; in: Koller, Th., und W. Merz: Thrombose und Embolie. I. Internationale Tagung über Thrombose und Embolie 1954. S. 507—516. B. Schwabe u. Co., Basel 1955.
Sartori, C.: Medizinische 1956: 1758.
(63) Segagni, E., und E. Arditi: Minerva pediat. (Torino) **7**: 379—393 (1955).
(64) Shapse, J. B., and L. T. Wright: Angiology **1**: 304 (1950).
(65) Soroff, H., und S. Rosenak: N. Y. State J. Med. **54**: 93 (1954).
(66) Tsevrenis, H., et Karali: Rev. Hémat. **8**: 263—272 (1953).
(67) Vincent, D., et M. Parant: Thérapie **6**: 108—112 (1951).
(68) Waisbren, B. A., and D. Glick: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **75**: 476—477 (1950).
(69) Walter, G., und K. Winter: Klin. Wschr. **30**: 25—28 (1952).
(70) Witte, S., H. Bünte und K. H. Kimbel: Z. ges. exp. Med. **127**: 160—167 (1956).
(71) Woolridge, E., and Mary Hoffmann: Antibiot. and Chemother. **1**: 249—252 (1951).
(72) Wright, H. P.: Lancet **2**: 1180 (1952).
(73) Zahnert, R.: Z. ges. inn. Med. **11**: 1140—1143 (1956).

Lebenslauf

Am 10. 4. 1934 wurde ich, Johann-Wolfgang Arno Ross, als Sohn des Kaufmanns Johann-Wolfgang Alfred Ross und seiner Ehefrau Maria-Luise, geb Stoltenberg, in Hamburg geboren.

Nach Abschluß der Schulzeit mit dem Reifezeugnis der Alten Oberrealschule an der Löbleinstraße in Nürnberg im Jahre 1953 legte ich nach sechs Semestern Medizinstudium an der Universität Erlangen 1956 das Physikum ab.

Nach je einem klinischen Semester an den Universitäten in Erlangen und Wien war ich bis zum Staatsexamen Ende 1959 an der Universität in Tübingen eingeschrieben. Nach dem Staatsexamen erhielt ich meine wissenschaftliche Ausbildung zunächst sieben Monate bis August 1960 am Anatomischen Institut in Tübingen, Direktor Prof. Dr. E. Tonutti, dann je vier Monate an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen, Direktor Prof. Dr. W. Dick, und an der Frauenklinik der Städtischen Krankenanstalten in Nürnberg, Direktor Prof. Dr. K. Podleschka. Anschließend war ich drei Monate an der Hautklinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg, Vorstand Medizinaldirektor Dr. F. Beck, tätig. Mit einer sechsmonatigen Ausbildung von Juli bis Dezember 1961 an der I. Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg, Direktor Prof. Dr. D. Jahn, war die Tätigkeit als Medizinalassistent abgeschlossen.

Die in den letzten Semestern an der Chirurgischen Universitätsklinik in Tübingen begonnenen experimentellen Dissertationsarbeiten konnte ich 1960, besonders während des Aufenthaltes an der Chirurgischen Klinik als Medizinalassistent, beenden und inzwischen die Arbeit fertigstellen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dozenten Dr. P. Matis für die im Einvernehmen mit Herrn Hofrat Professor Dick erfolgte Überlassung des Themas und wertvolle Diskussion, sowie Herrn F. K. Schattauer für die finanzielle Unterstützung meiner Arbeit zu danken.

INHALTSVERZÆICHNIS

I. Einleitung und Literaturübersicht 5

II. Problemstellung 10

III. Eigene Untersuchungen 11

1. Methodik 11

2. Ergebnisse 14

3. Diskussion der Ergebnisse 16

IV. Zusammenfassung 23

V. Literatur 24